

(19)日本国特許庁（J P）

(12) 公 開 特 許 公 報（A）

(11)特許出願公開番号

特開平7－251003

(43)公開日 平成7年(1995)10月3日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 9/02	A			
B 0 1 J 13/04				
C 3 0 B 5/00		9342-4G	B 0 1 J 13/ 02	A
審査請求 未請求 請求項の数3 O L （全 8 頁）				

(21)出願番号	特願平6－42147	(71)出願人	000226998 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
(22)出願日	平成6年(1994)3月14日	(72)発明者	平沢 泉 東京都八王子市別所2丁目3番地3－303
		(72)発明者	横山 治彦 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清製粉株式会社医薬研究所内
		(74)代理人	弁理士 高木 千嘉 （外2名）

(54)【発明の名称】 ゲルを用いた反応晶析方法

(57)【要約】

【目的】 複数のイオンまたは分子からなる成分を反応させて結晶を析出させる方法の改良。

【構成】 複数のイオンまたは分子からなる各々の成分を互いに反応させて結晶を析出させるに当たり、この複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させ、この粒子を他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることを特徴とする反応晶析方法。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 複数のイオンまたは分子からなる各々の成分を互いに反応させて結晶を析出させるに当たり、この複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させ、この粒子を他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることを特徴とする反応晶析方法。

【請求項2】 複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させるにあたり、この粒子内に対象結晶の種晶を少なくとも一個存在させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】 複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を、攪拌流動状態で他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させることを特徴とする請求項1または2に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、有機化学品、無機化学品、磁気材料、セラミックス、医薬品、食品等の幅広い分野において、粗粒でかつ品質の良い結晶を生産するための反応晶析方法に関する。

**【0002】**

【従来の技術】これまでに、上記した多くの分野において、大量の製品結晶が生産されており、ある範囲の品質を得るための生産技術は確立されていると言われる。難溶性均一微粒子を生成する方法にダブル・ジェット（別名：インピンジング・ジェット）反応晶析法があり、すでに公知の技術としてハロゲン化銀の均一微粒子の生産に用いられているが、凝集を抑制したりするための操作やイオンの供給方法が非常に複雑であった。また、反応晶析方法においては結晶懸濁密度を高めて操作したり、結晶粒径を大きく成長させようとする、二次核発生が起これ、結晶数の増大や粒径の減少を始め、核の付着や破砕により結晶表面の状態が荒れるなど、純度低下をきたす場合が多々存在した。さらに、このような結晶同士の相互作用を避けるために結晶群を静止状態で成長させる方法も公知であるが、このような方法では生産性が悪く、結晶と接触した固体面方向の成長は充分でなかった。

【0003】一方、医薬品、食品等の分野において、徐放効果や化学的安定性を付与する目的から、製品を高分子ゲルでコーティングする操作は公知の技術として従来より広く用いられている。しかしながら、この操作はあくまで出来上がった最終製品に限ってゲルコーティング

を施すものであり、製品の調製過程から成長や粒径制御を図りながら実施しようとするものはこれまで一切存在しなかった。然るに、この操作方法においては、製品を得るために必然的に上記のようなデメリットに直面せざるを得なかった。

**【0004】**

【発明が解決しようとする課題】従って、複数のイオンまたは分子からなる成分を反応させ結晶を析出させるに当たり、製品結晶が高純度なものであり、その粒子形状が大きくかつ粒径分布の範囲が狭く、粒子の成長や粒径の制御が容易であり、しかも生産性の高い方法の発明が求められていた。

**【0005】**

【課題を解決するための手段】かかる課題を解決するために本発明者らは鋭意研究の結果、高分子のゲル内に保持した成分と、溶液内の成分とを反応させるにあたり、後者の成分を高分子のゲルを通して拡散させて前者の成分と接触させることにより、高分子のゲル内において所望の結晶を安定的かつ高純度に成長させうることを見出して本発明を完成したのである。すなわち、本発明は、複数のイオンまたは分子からなる各々の成分を互いに反応させて結晶を析出させるに当たり、この複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させ、この粒子を他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることを特徴とする反応晶析方法に関する。

【0006】更に本発明は、複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させるにあたり、この粒子内に対象結晶の種晶を少なくとも一個存在させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることを特徴とする反応晶析方法にも関する。更にまた本発明は、複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を、攪拌流動状態で、他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させることを特徴とする反応晶析方法にも関する。本発明の複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を包含させるための高分子ゲルを構成する高分子には、対象結晶の性質ないしは反応成分の性質により、合成高分子、天然高分子のいずれをも用いることができる。

【0007】例えば所望の結晶が医薬品を対象とする場合、高分子ゲルを構成する高分子としては天然高分子が安全性の面でも好ましく、多糖類系のアルギン酸ナトリウム、カラギーナン、寒天、キサンタンガム、ペクチン酸などの電解質型、デンプン、ガラクトマンナン、デキストラン、キチンなどの非電解質型の高分子を用いるこ

とができる。結晶形成がイオン反応に基づく場合は電解質型高分子の使用が望ましい。また、タンパク質などの結晶の等電点析、塩析などの反応析に適用する場合は、タンパク系ゲルのゼラチン、アクチン、卵白アルブミン、ポリグルタミン、コラーゲンなどが好ましい例である。上記天然高分子の他に、高分子ゲルを構成する高分子としては、半合成高分子および合成高分子を用いることもできる。半合成高分子としては、セルロース誘導体例えば、カルボキシメチルセルロース、ブチルセルロース、アセチルセルロースなどが、また合成高分子としては部分加水分解ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸メチル、ポリアクリル酸エチル、ポリスチレン、これら重合体を構成する単量体の二種またはそれ以上からなる共重合体またはブロック共重合体などが挙げられる。

【0008】本発明方法で用いる、複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子は、種々の方法で製造することができるが、その具体例としてはマイクロカプセル化技術と呼ばれる液滴を高分子ゲル内に包含させる方法がある。これらの方法には、同心円状のノズルのある回転式押出ヘッドを用いて芯となる液体のジェット流と外殻となる高分子溶液とを押出し、ジェット流が真空中を飛ぶ間にRayleigh不安定によって外殻溶液で被覆された芯液体の液滴をうる遠心押出し法に基づく方法、芯となる液体を高分子溶液に溶解または懸濁させ、これを噴霧乾燥させ、芯となる液体を粒子内部に閉じこめて微小粒子をうる噴霧乾燥法に基づく方法、芯となる液体を高分子溶液に溶解または懸濁させ、この高分子に対して貧溶解性の物質を加えたり、温度を下げて高分子の溶解度を下げたり、またはこの高分子溶液の溶媒に対してより溶解度の高い別種の高分子を加えたりすることにより相分離を起こさせて液体を内部に閉じこめた微小粒子を得る方法などがある。このようにして得られた複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を、他の複数のイオンまたは分子からなる成分を溶解した溶液と接触させ、粒子内で反応を進行させて所望の結晶を析出させることになる。このようにして高純度で粒径分布がシャープで結晶形状が良好な結晶が得られる。

【0009】本発明の方法において、粒径が更に大きい結晶が所望される場合、或いは粒径分布が更に狭い範囲にある結晶を所望する場合に複数のイオンまたは分子からなる成分のうちの少なくとも一種類の成分を含有する溶液を高分子ゲル内に包含させた粒子を形成させるにあたり、この粒子内に対象結晶の種晶を少なくとも一個存在させ、粒子内で反応を進行させて結晶を析出させることもできる。上記した本願方法によって、ナプロキセンカリウム塩水溶液と塩酸水溶液とからナプロキセンの結

晶の生成、安息香酸ナトリウム水溶液と塩酸水溶液とから安息香酸の結晶の生成、ジメチルピリミジノール硫酸塩水溶液とメナジオン亜硫酸水素ナトリウム水溶液とからのメナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノールの結晶の生成などを行うことができる。

【0010】次に本発明方法の操作を具体例に則して説明することにする。図1は本発明の実施態様の一例として、成分Aと成分Bが反応し、結晶Cが反応析出する場合を示している。はじめに成分Bを含む溶液に高分子物質、例えばアルギン酸ナトリウムを添加溶解させ、これを塩化カルシウム溶液に滴下することにより球状ゲル化させ、ゲル〔1〕を得る。ゲルの粒径は滴下速度、塩化カルシウム溶液の攪拌流動状態により制御できるため、製品として得たい結晶粒径に基づいて決めることができる。このようにして調製したゲル〔1〕群を晶析槽〔2〕内の成分Aを含まない溶液に添加懸濁させる。懸濁をより良好にさせるためにバッフル〔3〕を設置しておく和良好的。通常の晶析装置においては、懸濁密度を高く維持する目的から混合効果の上がるバッフルを挿入するが、結晶のみを懸濁させる場合、バッフルの存在は二次核発生の増加をまねき、悪影響を及ぼすことが非常に多い。一方、本品析方法はゲルの内部で結晶化を進行させるので、バッフルは何ら悪影響を及ぼさない。

【0011】ここで、成分Aを含む溶液を攪拌翼〔4〕の近傍上部に供給管〔5〕より注入すると、次第に晶析槽〔2〕内の成分Aの濃度が上昇し、成分Aはゲル〔1〕の網目構造を介して拡散する。これにより、ゲル内部において核（微結晶〔6〕）生成が起こり、供給原料成分Aはその後、微結晶〔6〕の成長に消費される。上記の如く結晶が育成できると、従来より問題となっていた結晶成長過程の核生成や結晶同士の衝突による破碎が抑制され、これらに基づく品質の低下が抑制でき、高品質の結晶を得ることができる。本操作では、結晶の成長速度は時間の経過とともに低下するが、これを一定に保ちたい場合は、原料中の成分Aの濃度を適宜上昇させるか、濃度を一定にして原料供給速度を高めることが好ましい。所定時間反応後、ゲルを含む結晶を取り出し、そのまま水溶液剤として製品にしても、水切り後ゲルごと乾燥してハードカプセルなどの製品にしても良い。また、ゲル自体が不要な場合は、薬液でゲルを剥離・溶解させ、結晶のみを得ることもできる。晶析装置内の攪拌流動状態は、ゲルが破壊されない程度のかかなり激しい条件にしても問題は無いが、経済的には結晶の成長に伴って、攪拌速度を徐々に上げていくことが好ましい。

【0012】本発明の一態様として示される結晶の生成状況は図2のようなものであるが、本発明の他の実施態様において、ゲルを生成させる際、図3に示すように成分Bとともに種結晶〔6〕を内在させておくと、結晶個数、結晶粒径の制御性がより良好となる。また、本態様ではAとBを反応させる場合を代表例で示したが、Aと

B、CあるいはAとB、C、Dなどの多成分を反応晶析させる場合も好ましい適用例で、少なくとも1成分をゲル化し、他の成分とゲルを介して反応させるようにすれば良い。反応の物質としては、ゲル材との反応性を持たず、かつ一方の反応物質がゲルのマトリックスを通過できるゲル材を適宜選定すれば、理論的に如何なる物質でも適用可能である。

【0013】以上、本発明によれば、懸濁結晶を成長させ製品を得る場合、装置内の核発生、破碎、凝集、付着に基づく製品の品質低下を回避することができる。このように、本発明はゲル内の反応を有効に利用することにより、品質の良い結晶を得ることを可能としたものである。これにより、晶析後、固液分離時の滯過性の問題や輸送時の結晶破損の問題も回避できる。また、均一粒径の製品を得る場合、これまでは製品結晶の分級操作が必要であり、操作の煩雑さや収率の低下が不可避となっていた。これに対して、本発明によれば余剰結晶の発生を防止できるため、分級操作なしで全量の均一粒径製品を得ることができる。さらに、ゲルの網目サイズやゲルの厚さを適宜調整すれば、反応物質のゲル層内での拡散透過速度を制御でき、これよりゲル内での反応速度を制御できる。その結果、結晶粒径の制御のみならず、結晶の晶系、形状、密度など結晶構造も制御できるといった効果も期待できる。以下に実施例によって本発明を説明する。

【0014】

【実施例】

〔実施例1〕ナプロキセン・カリウム塩水溶液1.12mol/リットルにアルギン酸ナトリウムを重量で3%添加し、よく混合した。この溶液を塩化カルシウム20%水溶液に滴下し、平均600 $\mu$ mの生成ゲルを得た。このゲルを円筒型晶析槽(2000ml)に容積%で40%投入し、純水500mlをさらに添加後、回転数350rpmで撹拌した。そこへ、塩酸水溶液1.12mol/リットル

を流量3.0ml/minで連続的に添加した。この過程においてゲル内でナプロキセンの微結晶の生成が見られ、これらの成長の様子が顕微鏡で観察された。得られたナプロキセンの結晶の粒径分布を調査したところ、図4

(A)の分布を示した。

【0015】同様のナプロキセン結晶の生成をナプロキセンの微結晶を種晶として反応前にゲル内に存在させたものを用いて行った。すなわち、ナプロキセン・カリウム塩水溶液1.12mol/リットルにアルギン酸ナトリウムを重量で3%添加し、よく混合し、これにナプロキセンの微結晶を加え、得られた混合物を塩化カルシウム20%水溶液に滴下し、平均粒径70 $\mu$ mのナプロキセン結晶を種晶として含む平均600 $\mu$ mの生成ゲルを得た。このゲルを上記と同様に円筒型晶析槽(2000ml)に容積%で40%投入し、純水500mlをさらに添加後、回転数350rpmで撹拌した。そこへ、塩酸水溶液1.12mol/リットルを流量3.0ml/minで連続的に添加した。このようにして得られたナプロキセンの結晶の粒径分布を調査したところ、図4(B)の分布を示した。

【0016】〔比較例1〕比較例として、500mlのナプロキセン・カリウム塩水溶液(実施例1のゲル内に包含させたナプロキセン・カリウム塩水溶液とほぼ同量)に塩酸水溶液1.12mol/リットルを流量3.0ml/minで連続的に供給し、同様の実験を行った。この結果を実施例1のそれと合わせて表1および図4(C)に示す。生産速度はどちらも同様であったが、実施例1で得られた結晶はいずれも粒径分布がシャープで、結晶形状が良好な凝集の少ない粗粒のものであった。一方、比較例1で得られた結晶は粒径分布がフラットで粒径が広範囲に分散しており、また結晶形状が凝集体状で、固液分離はし難いものであった。

【0017】

【表1】

	実 施 例		
	種晶なし	種晶あり	比較例
結 晶 性 状	結晶性良好 (板状)	同 左 (板状)	凝集状 (針状)
平均粒径[ $\mu$ m]	127	356	26.6
純 度 [%]	99.2*	99.7*	98.0

\* 結晶のみ取り出して測定

【0018】〔実施例2〕安息香酸ナトリウム水溶液0.35mol/リットルにアルギン酸ナトリウムを重量で1.5%添加し、よく混合した。この溶液を塩化カルシウム1.5%水溶液に滴下し、アルギン酸カルシウムのビーズを作製した。次に、このビーズをポリリジン0.05w/v%水溶液中に分散させ、さらにアルギン酸ナトリウム0.03%水溶液中に浸漬させ、平均800 $\mu$ m

のアルギン酸-ポリリジン-アルギン酸の三層構造より成るゲルを得た。このゲルを円筒型晶析槽(1500ml)に容積%で40%投入し、純水400mlをさらに添加後、回転数300rpmで撹拌した。そこへ、塩酸水溶液1.4mol/リットルを流量1.9ml/minで連続的に添加した。この過程においてゲル内で安息香酸の結晶の生成が見られ、これらの成長の様子が顕微鏡で観察され

た。得られた安息香酸の結晶の粒径分布を調査したところ、図5 (A) の分布を示した。

【0019】同様の安息香酸の結晶の生成を安息香酸の微結晶を種晶として反応前にゲル内に存在させたものを用いて行った。すなわち、安息香酸ナトリウム水溶液0.35mol/リットルにアルギン酸ナトリウムを重量で1.5%添加し、よく混合し、これに安息香酸の微結晶を加え、得られた混合物を塩化カルシウム1.5%水溶液に滴下し、アルギン酸カルシウムのビーズを作製した。次に、このビーズをポリリジン0.05W/V%水溶液中に分散させ、さらにアルギン酸ナトリウム0.03%水溶液中に浸漬させて、平均800 $\mu$ mのアルギン酸-ポリリジン-アルギン酸の三層構造より成り、芯のアルギン酸ゲル中に平均粒径80 $\mu$ mの安息香酸結晶を種晶として含むゲルを得た。このゲルを円筒型晶析槽(1500ml)に容積%で40%投入し、純水400mlをさらに添加後、回転数300rpmで撹拌した。そこへ、塩酸水溶液1.4mol/リットルを流量1.9ml/minで連続

的に添加した。このようにして得られた安息香酸の結晶の粒径分布を調査したところ、図5 (B) の分布を示した。

【0020】〔比較例2〕実施例2の比較例として、400mlの安息香酸ナトリウム水溶液(ゲル内に包含させた安息香酸ナトリウム水溶液とほぼ同量)に塩酸水溶液1.4mol/リットルを流量1.9ml/minで連続的に供給し、同様の実験を行った。この結果を実施例2のそれと合わせて表2および図5 (C) に示す。生産速度はどちらも同様であったが、実施例2で得られた結晶はいずれも粒径分布がシャープで、結晶形状が良好な凝集の少ない粗粒のものであった。一方、比較例2で得られた結晶は粒径分布がフラットで粒径が広範囲に分散しており、また結晶形状が凝集体状で、固液分離はし難いものであった。

【0021】

【表2】

	実 施 例		
	種晶なし	種晶あり	比較例
結 晶 性 状	結晶性良好 (板状)	同 左 (板状)	凝集状 (板状)
平均粒径 [ $\mu$ m]	159	416	18.1
純 度 [%]	99.0*	99.5*	96.9

\* 結晶のみ取り出して測定

【0022】〔実施例3〕低温ゲル化アガロース20W/V%水溶液(予め前処理として酢酸による加水分解処理を施したもの)にジメチルピリミジノール硫酸塩水溶液520g/リットルを重量で14%添加し、よく混合した。この混合溶液に流動パラフィンを約6倍量添加した後撹拌し、混合溶液が所定の大きさ(平均粒径500 $\mu$ m)のビーズになるように調製した。次に、これを0℃に冷却してアガロースをゲル化させた後、ほぼ同量のハンクス液を加え、遠心分離した。遠心分離後、下層のゲル層と上層の流動パラフィン層とハンクス液層を分別し、これを数回繰り返すことによってアガロースゲルを得た。このゲルを円筒型晶析槽(2000ml)に容積%で50%投入し、純水300mlをさらに添加後、回転数300rpmで撹拌した。そこへ、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム水溶液500g/リットルを流量90ml/minで連続的に添加した。この過程においてゲル内でメナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノール:MDHPの微結晶の生成が見られ、これらの成長の様子が顕微鏡で観察された。得られたMDHPの結晶の粒径分布を調査したところ、図6 (A) の分布を示した。同様のMDH

Pの結晶の生成をMDHPの微結晶を種晶として反応前にゲル内に存在させたものを用いて行った。このMDHPの種晶の平均粒径は30 $\mu$ mであった。このようにして得られたMDHPの結晶の粒度分布を調査したところ、図6 (B) の分布を示した。

【0023】〔比較例3〕実施例3の比較例として、350mlのジメチルピリミジノール硫酸塩水溶液(ゲル内に包含させたジメチルピリミジノール硫酸塩水溶液とほぼ同量)にメナジオン亜硫酸水素ナトリウム水溶液500g/リットルを流量90ml/minで連続的に供給し、同様の実験を行った。この結果を実施例3のそれと合わせて表3および図6 (C) に示す。生産速度はどちらも同様であったが、実施例3で得られた結晶はいずれも粒径分布がシャープで、結晶形状が良好な凝集の少ない粗粒のものであった。一方、比較例3で得られた結晶は粒径分布がフラットで粒径が広範囲に分散しており、また結晶形状が凝集体状で、固液分離はし難いものであった。

【0024】

【表3】



	実 施 例		比較例
	種晶なし	種晶あり	
結 晶 性 状	結晶性良好 (柱状)	同 左 (柱状)	凝集状 (針状)
平均粒径( $\mu\text{m}$ )	76.4	107	8.30
純 度 (%)	99.6*	99.9*	95.3

\* 結晶のみ取り出して測定

【図面の簡単な説明】

【図1】供給管5からの成分Aとゲル1内に保持された成分Bとをゲル内で反応させて結晶を析出させる本発明の実施態様の一例を模式的に示す図。

【図2】ゲル1内における成分Aと成分Bとの反応による結晶の生成状況を示す図。

【図3】ゲル1内において種結晶6を封入して本発明の方法を実施する場合の物質移動の状況を模式的に示す図。

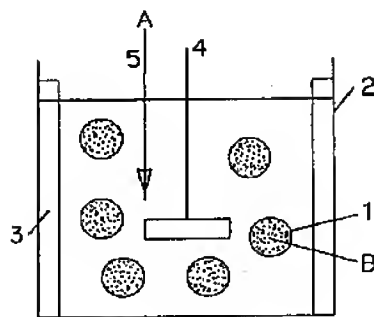
【図4】(A)は種晶なしの実施例1の操作、(B)は

種晶ありの実施例1の操作、そして(C)は比較例1の操作で得られるナプロキセンの結晶の粒径分布を示す図。

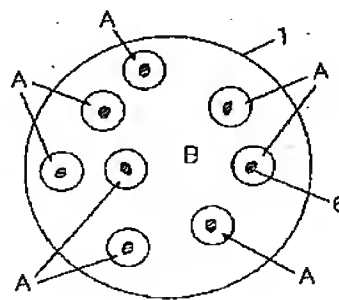
【図5】(A)は種晶なしの実施例2の操作、(B)は種晶ありの実施例2の操作、そして(C)は比較例2の操作で得られる安息香酸の結晶の粒径分布を示す図。

【図6】(A)は種晶なしの実施例3の操作、(B)は種晶ありの実施例3の操作、そして(C)は比較例3の操作で得られるメナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノール(MDHP)の結晶の粒径分布を示す図。

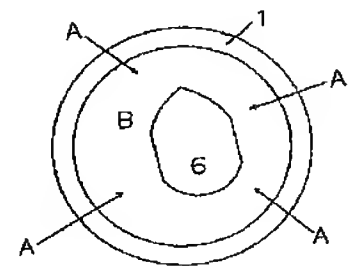
【図1】



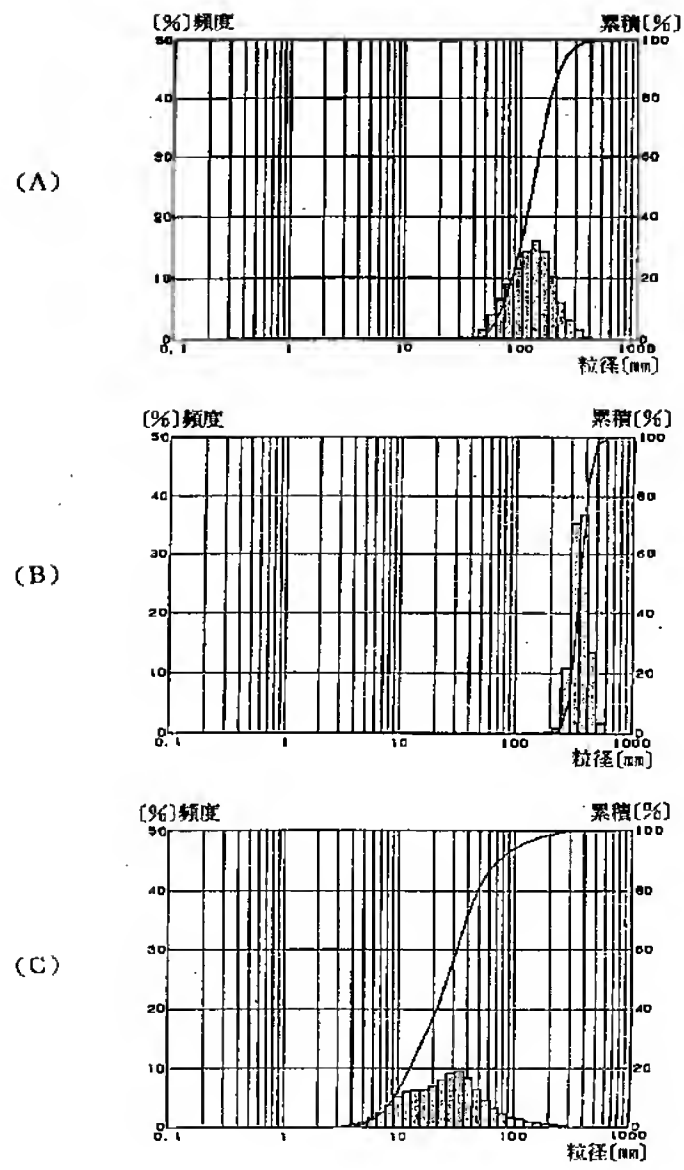
【図2】



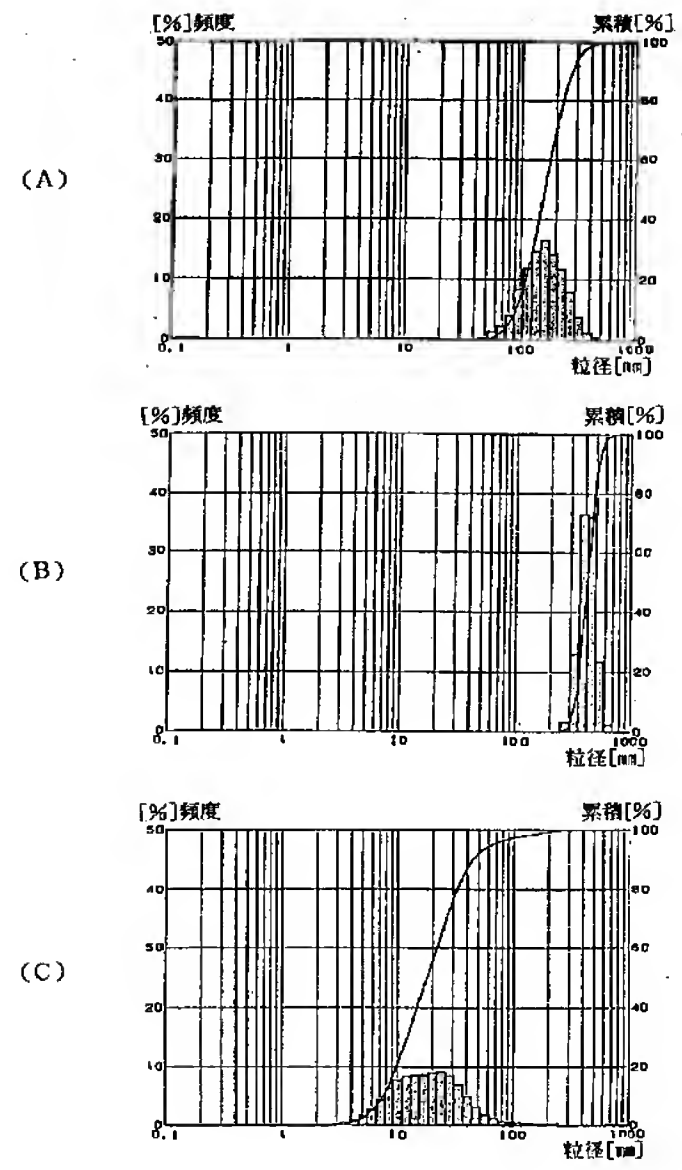
【図3】



【図4】



【図5】



【図6】

